

消化管にみられる化生について

The metaplasia in gastrointestinal tracts

渡 辺 敦 光

Hiromitsu WATANABE

広島市南区霞 1-2-3 広大原医研
Research Institute for Nuclear Medicine and
Biology, Hiroshima University, Kasumi 1-2-3,
Minami-Ku, Hiroshima, 734, JAPAN

筑 豊 博 物 第 27 号 (昭和57年12月) 別 刷

Reprinted from NATURHISTORICA CHIKUHOANA No 27

December 1982

消化管にみられる化生について

The metaplasia in gastrointestinal tracts

広島市南区霞 1-2-3 広大原医研
Research Institute for Nuclear Medicine and
Biology, Hiroshima University, Kasumi 1-2-3,
Minami-Ku, Hiroshima, 734, JAPAN

渡 辺 敦 光
Hiromitsu Watanabe

はじめに

1 個の受精卵が分裂を繰り返している間に成体は分化の方向が決まり、組織や器官が形成されて行きます。そこで夫々の組織や器官は更に分裂を続けていますが夫々の機能を持った細胞に分化し、役目を果たした後に死滅して行きます。例えば筋肉組織はいつまでも筋肉を作り続けて行きます。すなわち成体でのある組織はたえず同じ組織を作って、恒常性が保たれているわけです。

しかし下等動物では一度分化した組織が別の組織に分化する現象が知られています。例えばイモリの紅彩は水晶体がなくなりますと水晶体へと分化して行きます。この様な現象を化生と言います。よく調べてみますと同様の現象は人にもあります。例えば 円柱上皮が扁平上皮に変る事や、(肺、子宮、甲状腺)膀胱や肺の上皮が粘液を産生する杯細胞に化生を起します。よく知られているのは胃の粘膜が腸上皮に変る事で、以前に本誌で述べました腸上皮化生があります。今回は消化管でみられる化生現象につき述べてみたいと思います。

1. 食 道

食道粘膜は重層扁平上皮から覆われていて、種々の刺激に強いのですが、食道胃境界部では胃液・腸液中の酸やアルカリ、嘔吐時の運動の歪みなどが攻撃因子として働き、組織欠損が生じます。その結果上皮の修復が生じますが、その際しばしば 胃の幽門腺に似た構

造や胃底腺、すなわち酸の分泌を行う壁細胞や、ペプシンの分泌を行う主細胞等が出現する事が知られています。更にこの様な上皮にも腸上皮化生が認められ、最近の報告によりますと、小腸に認められるパネート細胞も存在する様です。すなわち食道上皮は胃上皮化生もしくは腸上皮化生を引き起す事を示しています。

この発生原因を検べるためにイヌを使用し、胃液が逆流する様な手術を行いました。手術後約18日目から食道に円柱上皮が出現し、時間経過に伴ない数が増加しました。この様に手術した動物に更に酸の分泌を高めるヒスタミンを投与しますと、円柱上皮の数が増加しました。そこでこの著者は多分、食道の扁平上皮が酸により炎症を起し、その結果として円柱上皮が出来たのであろうと考えています。

実験的にも臨床的にも酸の逆流というものが食道に生じる胃上皮化生の重要な要因と考えられます。更に食道でみられた腸上皮は、一度胃上皮に変り、その後この粘膜が腸上皮に変ったのではないかと考えられます。

2. 胃

胃の腸上皮化生については本誌(1977、1978、1979)にすでに述べました。要約しますと、胃の上皮に杯細胞やパネート細胞が出現しますし、小腸に見られる様な栄養物吸収に必要な酵素が出現します。粘液的に調べますと、小腸の粘液や、大腸の粘液が出現します。すなわち胃の上皮が、小腸や大腸の粘膜

に変わる事を言います。この発生原因は胃内の酸度の低下、すなわち壁細胞の減少もしくは機能の低下によると考えています。更に実験的に腸上皮化生を作った動物に胃酸の分泌を高める薬を与えますと、今まで存在していた腸上皮化生の腺管数が減少しますし、逆に酸の分泌を止めてみますと、腸上皮化生が進展します。

更に男性では女性の同年令の人に比べて腸上皮化生はより進行しているのですが、動物実験でも同様な結果を得ました。女性の場合妊娠すると酸の分泌が減少する事や、性周期により、酸の分泌が異なります。女性ホルモンの一種エストロゲンが酸の分泌を高めているため、女性、特に若い女性に腸上皮化生の出現が抑えられているのではないかと考えますと、私達の作業仮説とよく一致する様に思えます。

又、胃では胃底腺粘膜が、幽門腺粘膜に変わりますし、胃部にX線照射を行った動物には扁平上皮が腺胃部分に出現します。

3. 十二指腸

十二指腸の場合、しばしば刷子縁等が消失し、胃の粘液と同じパセリ性の粘液が出現します。更に壁細胞や主細胞まで認められる事があります。この場合酸の分泌を検べてみますと酸の分泌が高い程壁細胞の出現頻度が上昇します。一般に十二指腸潰瘍の場合には酸の分泌が高いのですが、胃潰瘍の場合でも酸の分泌が高い場合が多くこの様な状態でも胃上皮化生が出現します。脾臓の癌として知られているゾーリンガー・エリソン病があります。この病気はガストリン分泌細胞が増加し、胃が著しく、酸性度を増すために、胃、十二指腸および空腸に潰瘍を起す病気です。この場合にも十二指腸に胃型上皮が生じる事に報告されています。又、ネコを用い酸の分泌を高めてやりますと、実験的に十二指腸に胃上皮化生が生じます。更にヒスタミンを注射し

ますとより早く胃上皮化生が生じます。この様に実験的並びに臨床的、いずれの場合にも、十二指腸に胃型上皮が生じる場合に、胃酸の分泌と大いに関係している様です。胃上皮化生の存在は胃酸の分泌に対して十二指腸粘膜の保護作用をしているのではないかと考えている人もいます。

又この胃型上皮は十二指腸潰瘍手術例で潰瘍の周囲に認められますし、急性期潰瘍よりも、治療が行われて良くなる様な場合によくみられます。しかし十二指腸潰瘍が完全に治癒するとこの胃上皮化生は減少しますので、その出現は可逆的と考えられています。

4. 小 腸

前項では主に十二指腸について述べましたが、同様な事は正常な小腸にはまれですが、先天性の吸収障害のある人に酸の分泌を高めるヒスタミンやガストリンを与えると壁細胞が小腸に出現します。又、限局性回腸炎

(Crohn氏病)という病気があります。この病気は腸閉塞、下痢、腹痛等の症候や、体重減少、貧血などの全身症状を伴って現われます。しかし、この病気の広がり方は回腸のみならず、盲腸や大腸にも出現します。しかしその原因については明らかではありません。この病気の60%以上の患者に胃上皮化生が見い出されています。大部分は幽門腺型の胃型上皮ですが、時々、壁細胞や主細胞が認められ、胃底腺型も出現します。又、ペプシノーゲン活性や内分泌細胞も認められています。

更に日本でも消化管の潰瘍の手術例で55%に胃型上皮が認められ、そのうちの16%に壁細胞や主細胞がありました。

この原因については不明な点が多いのですが、前項にも述べました消化管粘膜の破壊、潰瘍の治癒の間の組織の再生時が胃型上皮の出現に重要な役割を果たしていると考えられています。すなわち幽門腺型の分化を示す胃上皮化生は未分化な腺組織であり、それが腸に

分化したり、又は壁細胞や主細胞に分化したりするのではないかと考えられています。しかしこの場合にも酸の分泌と関係があるか否かは不明です。

回腸の十二指腸化生も報告されています。十二指腸腺は胃の幽門腺粘膜と同様に中性粘液を持っています。ある種の粘液を分泌すると同時にタンパク質分解酵素活性、その他唾液酵素を賦活する作用があるとも考えられています。いろいろな染色性又は組織系からみて回腸を検べてみますと約50%以上にこの様な化生が発見されています。腸炎後に生じる場合と、そうでない場合がある様です。

大腸ポリポース、潰瘍性大腸炎等の場合に大腸の全摘を行います。手術後3年以上の人を調査しますと、回腸瘻例で脂肪や蛋白の吸収が減少する様です。イヌに大腸全摘を行い、回腸・直腸吻合術を行いますと、回腸下部の吻合部に近い回腸粘膜は杯細胞化が著明で、大腸全摘後に下部回腸の絨毛上皮が大腸粘膜の代償として機能している様に思われます。すなわち小腸が大腸化したものと考えられます。

5. 大 腸

潰瘍性大腸炎に通例小腸にしか認められないパネート細胞が存在する事が知られています。この事をパネート細胞化生と言う人がいますが、長期にわたって潰瘍性大腸炎の炎症が持続した場合、上行結腸、横行結腸又は下行結腸にも出現しますが、S字状結腸や直腸にはほとんどみられない様です。一方この様な病気のみならず、大腸のパネート細胞化生は老人の大腸粘膜にみられる過形成性結節にもみられる様で、この化生は老化と関係があると思われます。

人のS字状結腸腺腫に扁平上皮化生が、マウスの直腸にX線照射を行う事により、扁平上皮化生が生じています。又、ラットに発癌剤処理をすると扁平上皮が出現します。

更に人の場合に大変稀ですが直腸に主細胞や壁細胞の存在が報告されています。

6. 脾臓・胆嚢

脾臓癌や、その他脾臓の組織を検べて行きますと、3種類の化生が存在する様です。扁平上皮化生は、稀ですが、杯細胞を持つ腸上皮が存在しますが、パネート細胞を有するものは知られていない様です。第3の化生は普通にみられるもので十二指腸腺の粘液ではなく、幽門腺型の中性粘液が存在し、構造的にも幽門腺に類似しているため、幽門腺型があり、この型は64%の標本に存在していたという報告もあります。又、最近の論文によりますと慢性の脾炎の患者には胃酸の分泌が高い事が報告されました。この患者は十二指腸潰瘍と同じ程度の酸の分泌をし、健康な人や肝硬変の患者に較べて高い様です。この様な人には前述しました十二指腸の胃上皮化生がありますが、脾臓の化生との相関については述べられておりません。

しかしこの様な胃上皮化生現象はスルフォムチンを分泌していて、蛋白分解酵素に消化され難いために、自己消化を防止するためのものではないかと考えられています。

胆嚢の腺腫に杯細胞、刷子縁、内分泌細胞のみならず、パネート細胞が存在する事が1936年にすでに報告されています。正常な胆嚢にはパネート細胞は存在しません。更に粘液を免疫的に検べてみますと腸の性質を持っていました。又、幽門腺化生が胆石症の患者に見い出されていますし、時には肝臓までが存在する様です。

実験的に誘発された肝癌組織の中に杯細胞や刷子縁が存在し、アルカリフォスファターゼ活性が認められています。以上の事から脾臓、胆嚢、肝臓等は腸の上皮に分化出来ると考えられます。

7. 異所性並びに奇型

消化管では種々の奇型が知られています。有名なものとしてはメッケル憩室があり、この憩室は多くは小腸に生じますが、壁細胞や主細胞等の胃の成分が含まれていて、そこから酸が出て近くの粘膜に潰瘍が生じたり、潰瘍のための出血が生じたりします。この胃化生にはガストリン分泌細胞が出現しますので幽門腺化生も生じていると考えられています。又、重複奇型がありますがこれは消化管のどこにでも生じる様です。その大部分は胃上皮が存在します。その一例として4才の少女で直腸より出血があり、よく調べてみますともう一つの直腸があり、その内に主細胞や壁細胞がありました。

副脾臓は胃・十二指腸・空腸・メッケル憩室等にみられます。以上のものは先天性の発生の異状としてとらえる事が出来ますし、消化管はいろんな場所へ分化出来るという可能性を示しています。

そこで再度消化管の正常発生について少し述べてみます。食道では初期には円柱上皮で覆われていますが、次第に扁平上皮に分化して行きます。胃では幽門腺と胃底腺に分れ、胃底腺では壁細胞が発生初期にみられ、その後主細胞が出現します。又一時的ですが杯細胞をもつ腸上皮が認められます。小腸では杯細胞がまず出現し、パネート細胞は発生の後期で始めて認められます。更に大腸では、パネート細胞、刷子縁やアルカリフォスファターゼ活性が一時的に出現しますが、消化管が完成しますと、杯細胞のみになります。又、脾臓や胆管にもパネート細胞が認められます。

この様な消化管は発生の途中で成体ではその場所に見られない細胞が出現します。奇型等を考え併せてみますと、消化管はいろんな他の消化管に分化する能力を持っているのではないかと考えられます。前述しました様に食道や十二指腸に見られる胃上皮化生は酸の分泌が高い時に、胃に見られる腸上皮化生は

酸の分泌が少なくなった時に生じる様です。すなわち、消化管はいろんな方向に分化する能力があるために環境要因が変る事により、胃が腸に、食道や腸が胃に再分化し、その結果として酸やアルカリから消化管の粘膜を保護する様に働いているのかも知れません。

ま と め

今回は消化管に起るいろいろな化生を検べてみますと、ある一定の法則がある様な気がします。胃が胃であるためには壁細胞からの酸の分泌が必要でしようし、酸の分泌が強すぎると食道や腸にも胃が出現します。脾臓や胆嚢が腸や胃に変わる事も同じ事かも知れません。しかし小腸が大腸に変わったり、大腸が小腸に変わる事は単に酸度のみを考えてもまだ説明不足の様な気がします。今後の実験もしくは文献的考察を行う事により、その法則について説明がつく日が来るかも知れません。

謝 辞

広大原医研伊藤明弘教授の御校閲を感謝します。

